

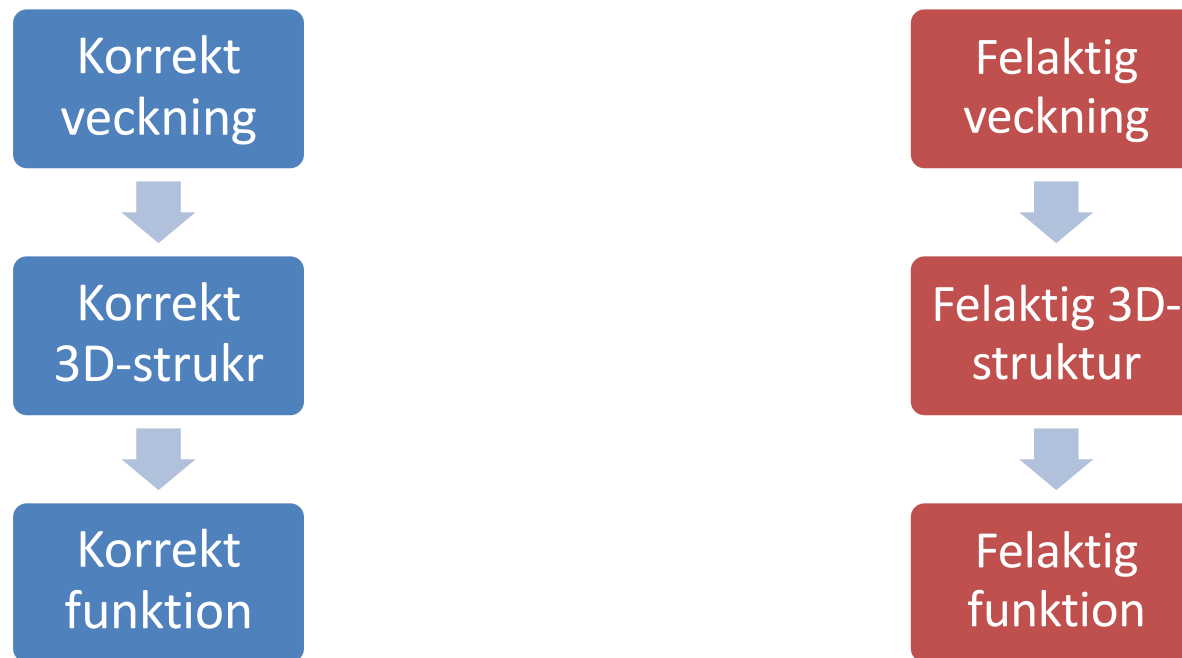


**PROTEINER OCH AMINOSYROR – DEL 5:  
FELVECKNING OCH DENATURERING AV PROTEINER**  
NIKLAS DAHRÉN



# Felveckade proteiner

- ✓ **Felveckade proteiner:** Felveckade proteiner har genomgått veckning men av någon anledning, har veckningen blivit felaktig och proteinet har därmed fått en felaktig tredimensionell struktur. Detta förändrar eller förstör proteinets funktion. En del proteiner genomgår först en korrekt veckning men sedan händer någonting som gör att den korrekta veckningen förändras och blir felaktig.



# Sambandet mellan felveckade proteiner och olika sjukdomar



- ✓ **Felveckade proteiner bildar amyloidplack:** Amyloidplack är ansamlingar av felveckade proteiner (kallas för amyloider), i eller utanför cellerna i olika vävnader och organ. Placken består av massvis med proteiner som har klumpat ihop sig med varandra.
- ✓ **Amyloidplacken orsakar många olika sjukdomar:** Amyloidplacken är karakteristiska för många olika sjukdomar, där de spelar en central roll i sjukdomsprocessen. Minst 30 olika sjukdomar verkar ha koppling till felveckade proteiner och amyloidplack, t.ex. Alzheimers sjukdom, Parkinsons sjukdom, Skellefteåsjukan, Huntingtons sjukdom, diabetes typ 2, "galna kosjukan" och Creutzfeldt-Jakobs sjukdom.

# Exempel på sjukdomar som har koppling till felveckade proteiner och amyloidplack

1. **Alzheimers sjukdom:** I Alzheimers sjukdom bildas amyloidplack av en felveckad form av proteinet beta-amyloid, som ansamlas i hjärnan. Dessa tros spela en central roll i sjukdomens progression genom att orsaka neuroinflammation och skada nervceller.
2. **Parkinsons sjukdom:** I Parkinsons sjukdom bildas plack av felveckade former av proteinet alfa-synuklein, som ackumuleras i hjärnan och orsakar skada på dopaminproducerande nervceller.
3. **Huntingtons sjukdom:** Vid Huntingtons sjukdom bildas amyloidplack av en felveckad form av proteinet huntingtin, som ackumuleras i hjärnan och orsakar degeneration av nervceller.
4. **Creutzfeldt-Jakobs sjukdom (CJD):** CJD är en ovanlig och dödlig neurodegenerativ sjukdom som kännetecknas av ackumulering av en felveckad form av proteinet prion i hjärnvävnaden. Dessa felveckade prioner kan aggregera och bilda amyloidplack i hjärnan och orsaka degeneration av hjärnvävnad.
5. **Diabetes typ 2:** Vid diabetes typ 2 kan det bildas amyloidplack som består av en felveckad form av proteinet amylin (kallas även för IAPP; islet amyloid polypeptid), i bukspottkörteln. Amyloidplacken kan bildas i de langerhanska öarna i bukspottkörteln där insulinproducerande betaceller finns. Dessa plack kan störa bukspottkörtelns funktion och bidra till försämrad insulinsekretion och insulinresistens, vilket är karakteristiskt för diabetes typ 2.

# Orsaker till felveckning av proteiner

- 1. Genetiska mutationer:** Genmutationer kan påverka aminosyrasekvensen i proteinerna, vilket kan störa den korrekta veckningen och resultera i en felveckad proteinstruktur.
- 2. Fria radikaler och oxidativ stress:** Fria radikaler är molekyler som innehåller en eller flera oparade elektroner och är därför instabila och reaktiva. Denna reaktivitet kan leda till skador på celler och vävnader när de reagerar med andra molekyler, inklusive proteiner, lipider och DNA. Oxidativ stress i cellen innebär att det finns för mycket fria radikaler i cellen. Dessa fria radikaler orsakar då skador på aminosyror och proteiner, vilket kan leda till felveckning. Oxidativ stress kan även påverka chaperonproteinernas funktioner vilket ökar risken för felveckning. Tobaksrök, luftföroreningar, tungmetaller, UV-strålning från solen, alkohol, långvarig stress, kronisk inflammation m.m. kan öka produktionen av fria radikaler i cellerna och därmed öka risken för oxidativ stress och felveckning av proteiner.
- 3. Åldrandeprocessen:** Åldrandet är förknippat med en ökad risk för felveckning av proteiner av flera skäl. Med åldern minskar t.ex. effektiviteten hos cellens reparationsmekanismer, inklusive chaperonproteinerna, som normalt skulle hjälpa till att korrigera felveckade proteiner. Detta resulterar i en ökad risk för att felveckade proteiner ansamlas i cellen. Det endoplasmatiska retiklet (ER) är också en viktig cellulär struktur som är involverad i proteinveckning och kvalitetskontroll. Med åldern kan ER-funktionen försämrats, vilket kan leda till att fler felveckade proteiner produceras och ansamlas i cellen. Med åldern har även cellerna under en längre tid utsatts för fria radikaler och oxidativ stress (punkt 2) vilket ökar risken att felveckade proteiner bildas och ansamlas.

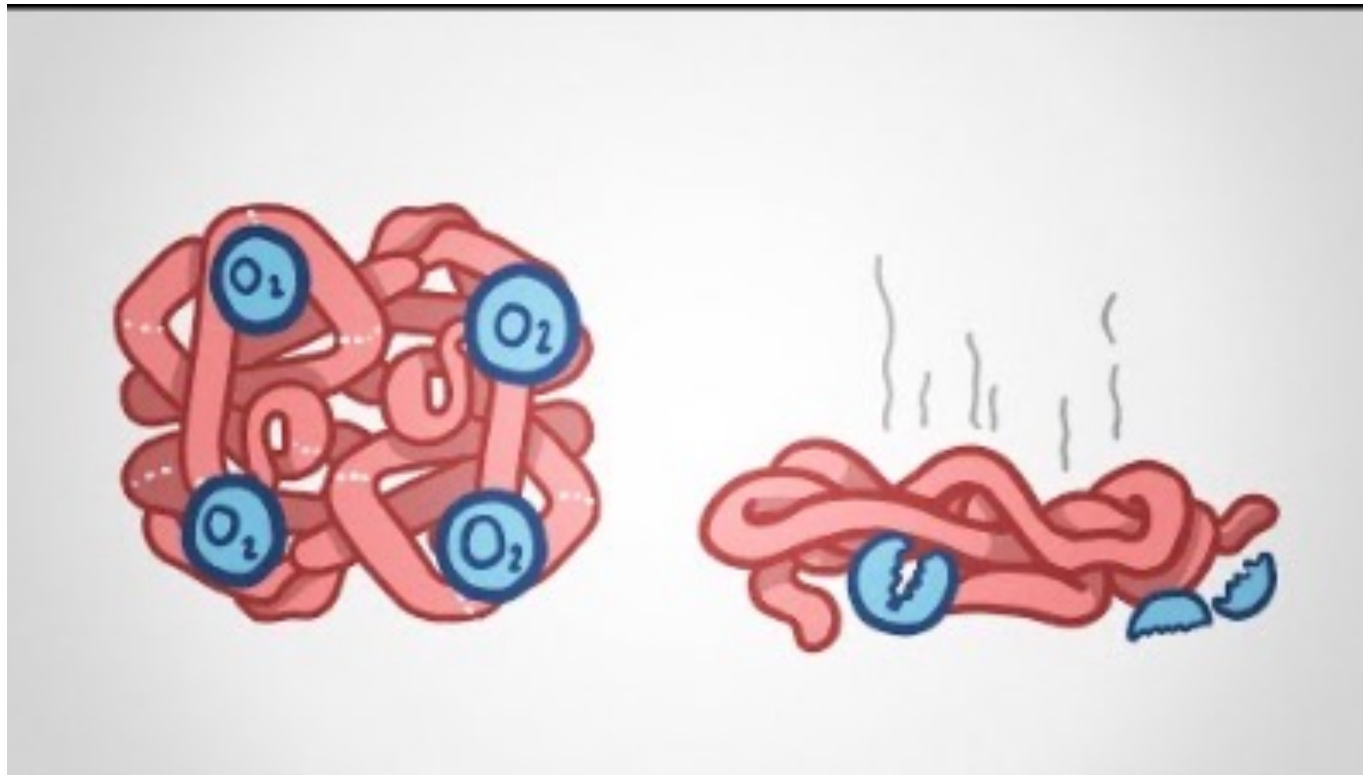
# Prioner ger upphov till ”galna kosjukan” och Creutzfeldt-Jakobs sjukdom

- ✓ **Felveckat prionprotein:** I nervcellerna förekommer det s.k. prionproteinet (PrPC). Prionproteinet kan dock bli felveckat och bli en dödlig prion (PrPSc). Det är alltså samma protein men i en ny form och med helt nya egenskaper, tyvärr dödliga. Orsaken till denna felveckning kan vara en mutation i prionproteingenen.
- ✓ **Prioner kan ”smitta”:** Prioner kan ”smitta” andra friska prionproteiner i cellen. De kan påtvinga sin egen 3D-struktur på ”oskyldiga” normala prionproteiner med en slags självgenererande effekt ( $1 \text{ PrPC} + 1 \text{ PrPSc} = 2 \text{ PrPSc}$ ). Exakt hur det felveckade proteinet får andra, normalt veckade prioner, att anta den abnormal formen, är fortfarande inte känt. Prioner kan också smitta mellan olika människor och mellan djur och människor.
- ✓ **Förstör hjärncellerna:** Felveckade prioner förstör hjärncellerna och ger upphov till ”Galna kosjukan” hos djur och Creutzfeldt-Jakobs sjukdom hos människor.



*Kor som inte klarar av att resa sig upp kan ha drabbats av felveckade prioner som förstör deras hjärnceller.*

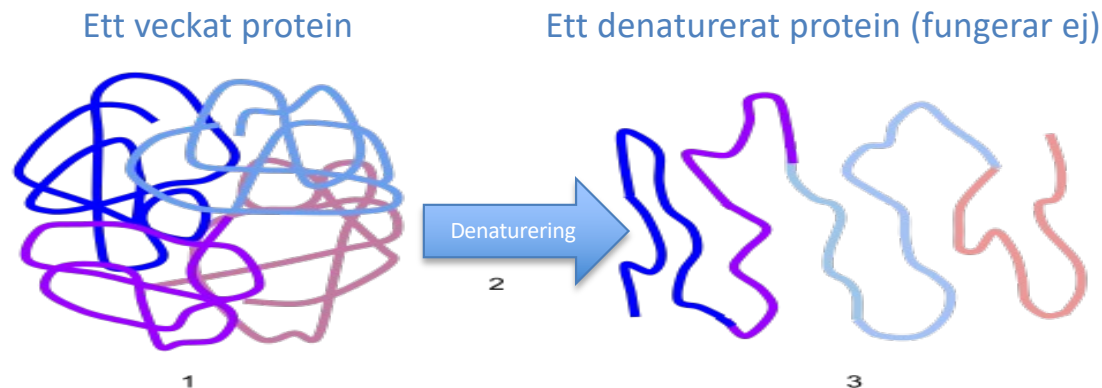
# Prioner ger upphov till ”galna kosjukan” och Creutzfeldt-Jakobs sjukdom



Källa: <https://www.youtube.com/watch?v=d2daVaZZHYE>

# Denaturering av proteiner

- ✓ **Denaturering:** Proteiner kan denatureras vilket innebär att bindingarna mellan sidokedjorna (R-grupperna) släpper så att proteinet veckas ut och förlorar sin unika tredimensionella struktur (även DNA, RNA och andra molekyler kan denatureras). Om proteinet förlorar sin tredimensionella struktur innebär det även att proteinet förlorar sin funktion.
- ✓ **Vad är skillnaden mellan denaturering och felveckning?:** Denaturering innebär vanligtvis en mer omfattande förändring av proteinets tredimensionella struktur jämfört med felveckning. Denaturering kan också drabba både korrekt veckade och felveckade proteiner. Vid denaturering kommer nämligen både korrekt veckade och felveckade proteiner att förlora det mesta av sin tredimensionella struktur. Det mesta av veckningen upphör och polypeptidkedjan rätas ut och får en mer utsträckt form.



**OBS:** Primärstrukturen förstörs vanligtvis inte vid denaturering eftersom de kovalenta bindingarna mellan aminosyrorna (aminosyraresterna) är mycket starkare än de svagare bindingarna som finns mellan sidokedjorna (R-grupperna).

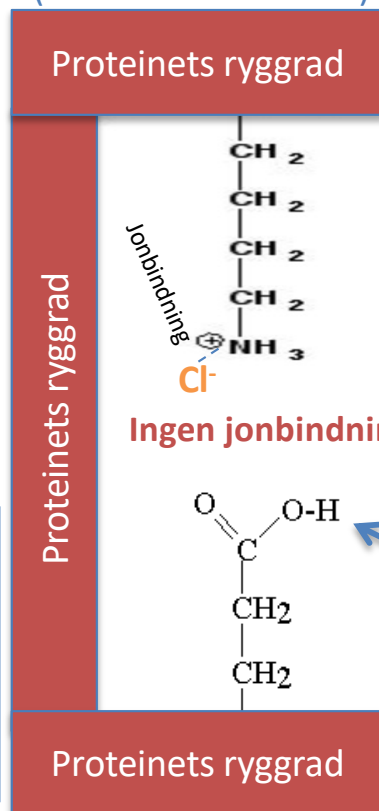


# Exempel på olika faktorer och ämnen som orsakar denaturering av proteiner

Faktorer/ämnen:	Bindningar som bryts:	Mekanism:
Värme	Alla (disulfidbryggor kräver dock mycket hög temperatur)	Bindningarna mellan sidokedjorna i proteinet börjar vibrera så kraftigt att de tillslut brister.
Syror och baser (förändring i pH)	Framförallt "jonbindningar" (saltbryggor)	Syror avger $H^+$ till sidokedjor och baser upptar $H^+$ från sidokedjor vilket innebär att sidokedjornas laddningar förändras vilket gör att jonbindningar kan upplösas.
Urea	Vätebindningar	Ureamolekylerna binder till polära sidokedjor i proteinet med starka vätebindningar vilket bryter existerande vätebindningar mellan olika sidokedjor.
Reducerande ämnen (avger väteatomer)	Disulfidbryggor (svavelbryggor)	Thiolgrupper (-SH) kan reagera med disulfidbryggor genom att väteatomer doneras till svavelatomerna i disulfidbryggan. Detta resulterar i att disulfidbryggan bryts upp.
Organiska lösningsmedel	Stör hydrofoba effekten och hydrofoba interaktioner	Organiska lösningsmedel är, i jämförelse med vatten, mycket mer opolära och gör att miljön runt proteinet bli mer opolärt/hydrofobt vilket innebär att opolära/hydrofoba sidokedjor inte längre "behöver" vända sig inåt mot proteinets centrum utan lika gärna kan vända sig utåt mot lösningsmedlet.
Fysisk påverkan (t.ex. vibrationer)	Alla (ej disulfidbryggor)	Kraftiga skakningar och vibrationer kan till viss del bryta bindningar mellan sidokedjor och få proteiner att denatureras.

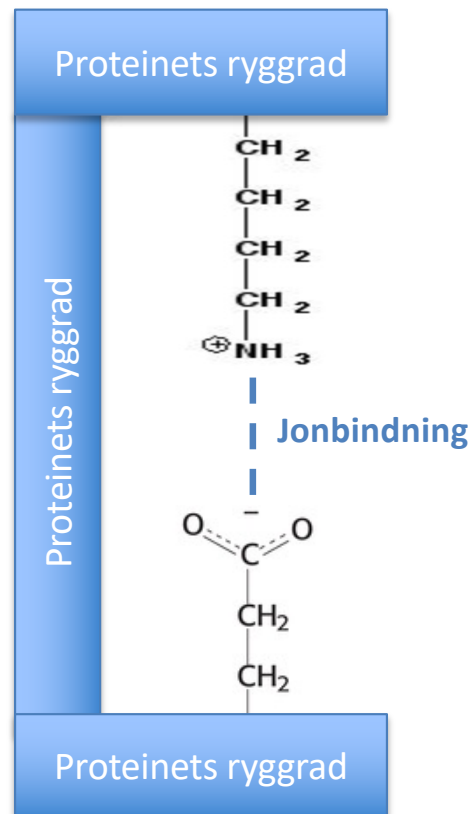
# Syror och baser (lågt eller högt pH) upplöser "jonbindningar" (saltbryggor) i proteinet

Lågt pH-värde  
(t.ex. tillsatts av **HCl**):

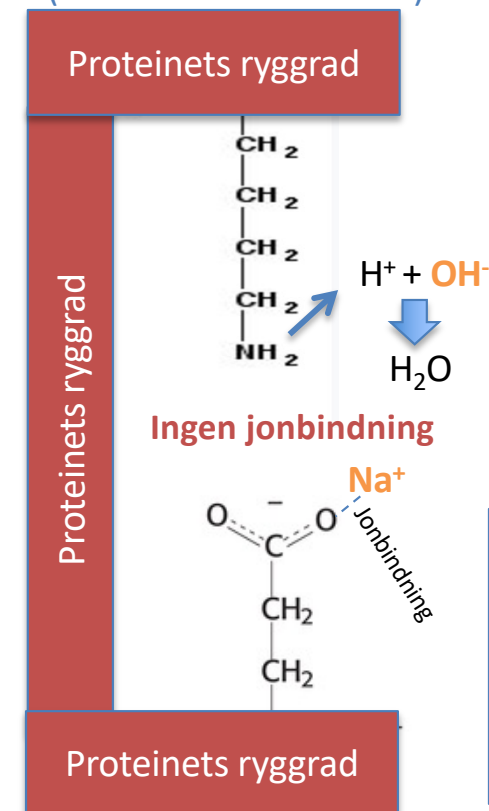


Syror avger H<sup>+</sup> till negativt laddade sidokedjor och neutraliserar deras laddning.

Medelhögt pH-värde:



Högt pH-värde  
(t.ex. tillsatts av **NaOH**):



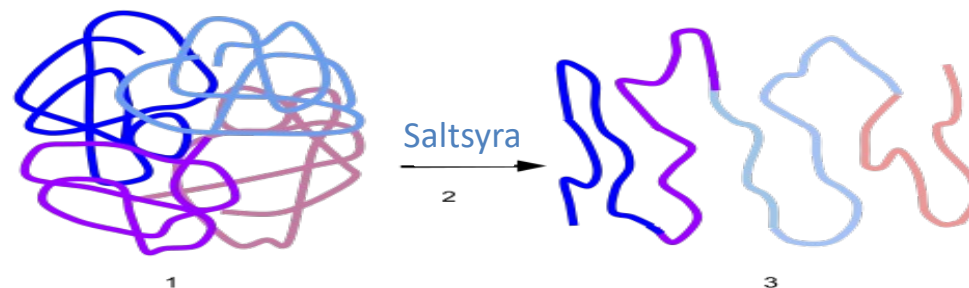
Baser upptar H<sup>+</sup> från positivt laddade sidokedjor och neutraliserar deras laddning.

# Syror och baser (lågt eller högt pH) upplöser ”jonbindningar” (saltbryggor) i proteinet

- ✓ **Saltsyra (stark syra):** Om vi tillsätter den starka saltsyran,  $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ , så kommer den avge en vätejon/proton ( $\text{H}^+$ ) till den negativt laddade karboxylatgruppen ( $-\text{COO}^-$ ) i den ena sidokedjan, vilket innebär att den blir en oladdad karboxylgrupp ( $-\text{COOH}$ ) och inte längre kan skapa en ”jonbindning” till aminogruppen på den andra sidokedjan. Kloridjonen ( $\text{Cl}^-$ ) från  $\text{HCl}$  kommer samtidigt attraheras av den positiva aminogruppen på den andra sidokedjan och skapa en jonbindning till denna. Kloridjonen konkurrerar alltså om att få skapa en jonbindning och ”snor” alltså åt sig aminogruppen från karboxylgruppen. Båda dessa anledningar leder till att jonbindningen mellan sidokedjorna upplöses vilket ökar risken att proteinet denatureras (om det också sker på många andra platser i proteinet).
- ✓ **Natriumhydroxid (stark bas):** Om vi tillsätter natriumhydroxid,  $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ , så kommer hydroxidjonen ( $\text{OH}^-$ ) attraheras av den positiva aminogruppen ( $-\text{NH}_3^+$ ) på den ena sidokedjan och ”sno” en vätejon/proton ( $\text{H}^+$ ) från denna sidokedja. Det leder till att en vattenmolekyl bildas ( $\text{H}^+ + \text{OH}^- \rightarrow \text{H}_2\text{O}$ ) och att den positiva laddningen försvinner på sidokedjan. Detta leder till att den inte längre kan skapa en ”jonbindning” till karboxylatgruppen ( $-\text{COO}^-$ ) på den andra sidokedjan. Natriumjonen ( $\text{Na}^+$ ) kommer samtidigt attraheras av den negativt laddade karboxylatgruppen ( $-\text{COO}^-$ ) på den andra sidokedjan och skapa en jonbindning till den. Natriumjonen konkurrerar alltså om att få skapa en jonbindning och ”snor” alltså åt sig karboxylatgruppen från aminogruppen. Båda dessa anledningar leder till att jonbindningen mellan sidokedjorna upplöses vilket ökar risken att proteinet denatureras (om det också sker på många andra platser i proteinet).

# Saltsyra denaturerar proteiner i magsäcken

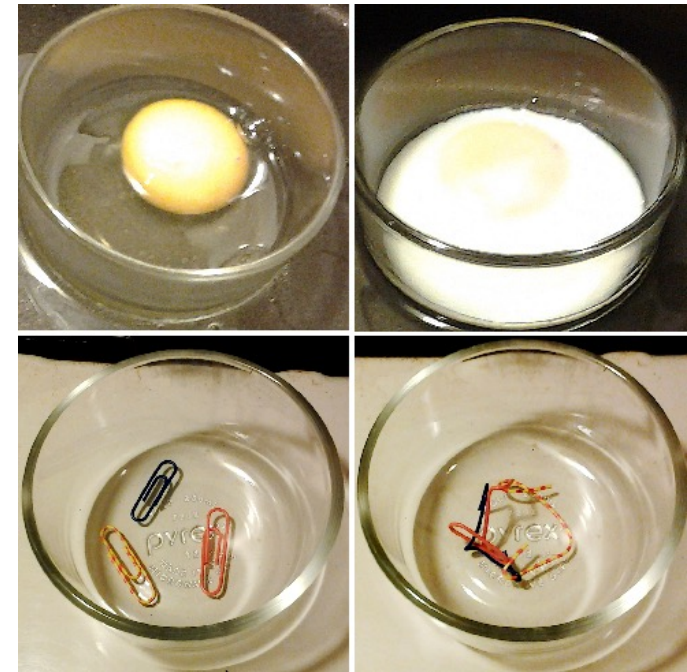
- ✓ **Magsaft med saltsyra:** Magsäcken bildar ungefär två liter starkt sur magsaft varje dag. Magsaften består bland annat av slem, saltsyra och enzymet pepsin.
- ✓ **Saltsyra denaturerar proteiner i magsäcken:** De proteiner vi får i oss via födan spjälkas till fria aminosyror med hjälp av enzymer i mag-/tarmkanalen (t.ex. pepsin). Spjälkningen av dessa proteiner underlättas dock om proteinerna först denatureras. I magsäcken sker denatureringen med hjälp av saltsyra som framförallt upplöser jonbindningarna i proteinerna.



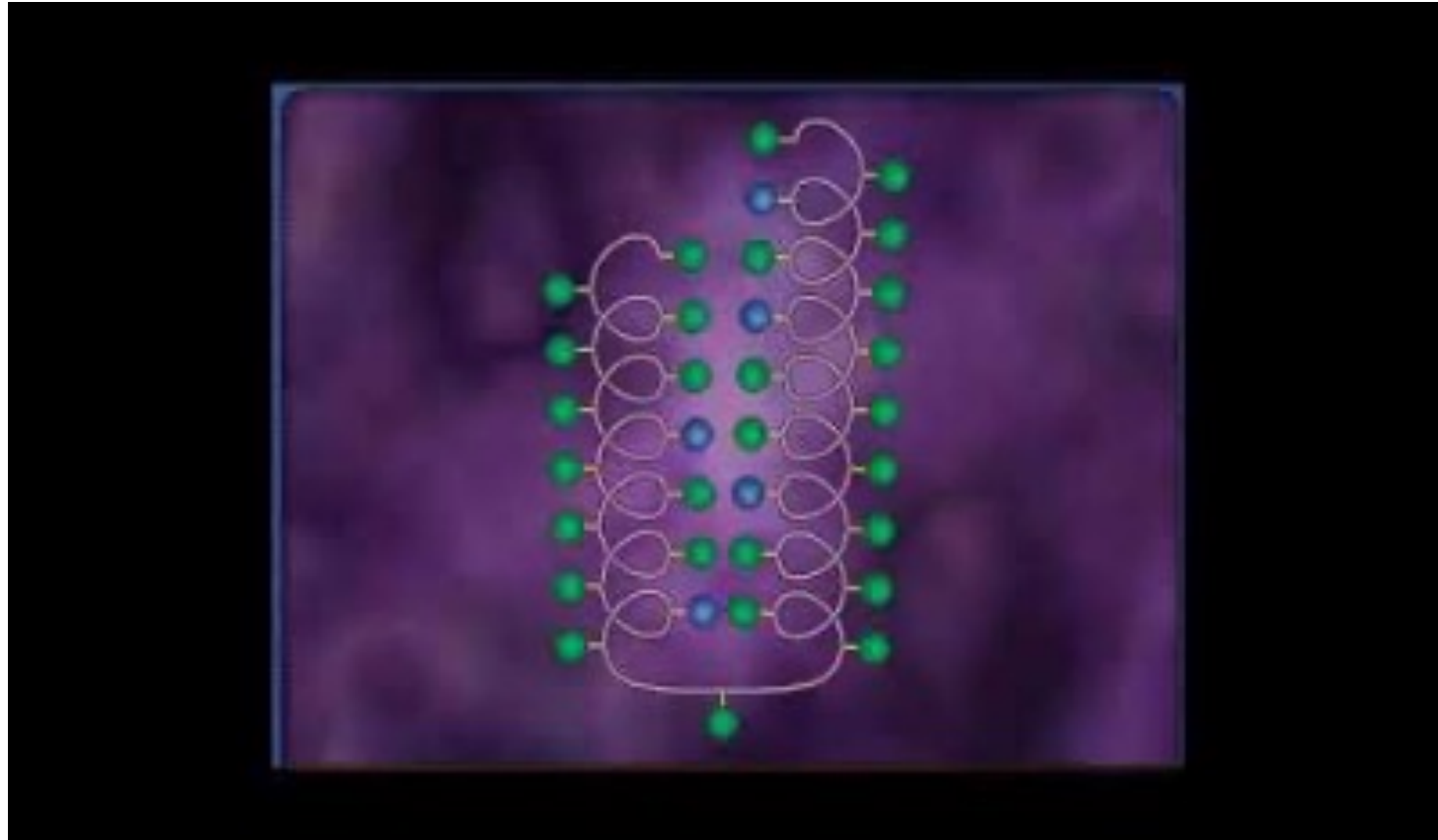
Bildkälla:

# När vi kokar ägg kommer värmen denaturera proteinerna i ägget

- ✓ **Värmen bryter bindningar:** Proteinerna i äggvitan genomgår denaturering när ägget kokas. Värmen bryter de bindningar som håller ihop den tredimensionella strukturen, alltså bindningarna mellan sidokedjorna.
- ✓ **Proteiner veckas ut och klumpar ihop sig med varandra:** När bindningarna mellan sidokedjorna bryts kommer proteinerna veckas ut och då exponeras de inre opolära/hydrofoba delarna av proteinerna för det omgivande vattnet. Den hydrofoba effekten upphör alltså. Dessa exponerade hydrofoba delar kommer då istället klumpa ihop sig med andra hydrofoba delar av andra proteiner, vilket minskar deras exponering för vatten. Allt detta leder till att en massa proteiner klumpar ihop sig med varandra och bildar stora aggregat (äggvitan stelnar). Man säger att proteinerna "fälls ut" eftersom vi kan se proteinerna när det är många proteiner som sitter ihop med varandra i stora proteinaggregat.



# Denaturering av proteiner



Källa: <https://www.youtube.com/watch?v=jnCqrBd8IYM>

# Repetition:

## Förklara följande begrepp:

- Felveckning
- Amyloidplack
- Denaturering

## Redogör:

- Redogör för sambandet mellan felveckade proteiner och olika sjukdomar.
- Ge exempel på sjukdomar med koppling till felveckade proteiner.
- Redogör för olika faktorer och ämnen som kan få proteiner att denaturera och kortfattat hur det går till.
- Redogör för hur starka syror och baser kan få proteiner att denaturera.
- Förklara varför äggvitan stelnar när vi kokar ett ägg.



**Se gärna fler filmer på:**  
[kemilektioner.se](http://kemilektioner.se)  
[youtube.com/kemilektioner](https://youtube.com/kemilektioner)